

PRODUKTRESUME

BEMÆRK:

DETTE ER DEN SPC, DER VAR BILAG TIL EUROPA-KOMMISSIONENS BESLUTNING VEDRØRENDE DENNE ARBITRERINGSSAG. TEKSTEN VAR GYLDIG PÅ DET TIDSPUNKT.

DEN BLIVER IKKE EFTERFØLGENDE VEDLIGEHOLDT ELLER OPDATERET AF EMEA OG REPRÆSENTERER DERFOR IKKE NØDVENDIGVIS DEN GÆLDENDE TEKST.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

< RENITEC og associerede navne (se annex 1) >, < styrke >, tabletter.
[Tekst implementeres nationalt]

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablett indeholder < styrke > mg enalaprilmaleat.
[Tekst implementeres nationalt]

Hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tabletter.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

- Behandling af hypertension
- Behandling af symptomatisk hjerteinsufficiens
- Forebyggelse af symptomatisk hjerteinsufficiens hos patienter med asymptomatisk venstre ventrikel dysfunktion (uddrivningsfraktion $\leq 35\%$).

(Se afsnit 5.1 Farmakodynamiske egenskaber).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Absorptionen af < RENITEC > påvirkes ikke af fødeindtag.

Dosis bør tilpasses den enkelte patient (se 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen) samt blodtryksrespons.

Hypertension

Initialdosis er 5 til maksimalt 20 mg, afhængigt af graden af hypertension og patientens tilstand (se nedenfor). < RENITEC > administreres én gang dagligt. Ved mild hypertension er den anbefalede initialdosis 5-10 mg dagligt. Patienter med stærkt aktiveret renin-angiotensin-aldosteron system (f.eks. renovaskulær hypertension, salt og/eller volumendepletering, hjerteinsufficiens eller alvorlig hypertension) kan opleve et kraftigt blodtryksfald efter initialdosis. Den anbefalede initialdosis til disse patienter er 5 mg eller mindre, og behandlingen bør initieres under lægelig overvågning.

Ved initiering af enalaprilbehandling kan tidligere behandling med højdosis diuretika resultere i volumendepletering samt risiko for hypotension. Den anbefalede initialdosis til disse patienter er 5 mg eller mindre. Om muligt bør diuretikabehandlingen afsluttes 2-3 dage før initiering af behandling med < RENITEC >. Nyrefunktion samt serumkalium bør monitoreres.

Sædvanlig vedligeholdelsesdosis er 20 mg dagligt. Maximum vedligeholdelsesdosis er 40 mg dagligt.

Hjertesvigt/asymptomatisk venstre ventrikel dysfunktion

I behandlingen af symptomatisk hjertesvigt administreres < RENITEC > samtidig med diuretika og, hvor det skønnes, med digitalis eller β -blokkere. Initialdosis af < RENITEC > til behandling af

patienter med hjertesvigt eller asymptomatisk venstresidig ventrikel dysfunktion er 2,5 mg, og dosis bør administreres under omhyggelig medicinsk overvågning med henblik på at kunne bestemme den initiale effekt på blodtrykket. Hvis der ikke er symptomatisk hypotension, eller hvis symptomatisk hypotension er effektivt kontrolleret efter initiering af < RENITEC > til behandling af hjertesvigt, bør dosis gradvist øges til sædvanlig, daglig vedligeholdelsesdosis på 20 mg, enten som éngangsdosis eller fordelt på to, daglige doser, alt efter patientens tolerance. Dosistitrering anbefales at foregå over 2-4. Maximal dosis er 40 mg dagligt indgivet i to opdelte doser.

Foreslået dosistitrering af < RENITEC > til patienter med hjertesvigt/
asymptomatisk venstre ventrikel dysfunktion

Uge	Dosis mg/dag
Uge 1	Dag 1-3: 2,5 mg/dag* som enkeltdosis Dag 4-7: 5 mg/dag fordelt på to doser
Uge 2	10 mg/dag som enkeltdosis eller fordelt på to doser
Uge 3 og 4	20 mg/dag som enkeltdosis eller fordelt på 2 doser

*Der bør tages særlige forholdsregler hos patienter med nyreinsufficiens samt hos patienter i diuretikabehandling (se 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen).

Blodtryk og nyrefunktion bør monitoreres omhyggeligt både før og efter behandlingsstart med < RENITEC > (se 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen) da hypotension og (sjældnere) nyresvigt er rapporteret. Hos patienter behandlet med diuretika bør dosis om muligt nedsættes før start af behandling med < RENITEC >. Forekomst af hypotension efter initialdosis af < RENITEC > er ikke ensbetydende med, at hypotension vil genopstå under kronisk behandling med < RENITEC > og udelukker ikke fortsat anvendelse af præparatet. Serumkaliumkoncentration og nyrefunktion bør også monitoreres.

Dosis ved nyreinsufficiens

Intervaller mellem administration af enalapril bør generelt forlænges og/eller dosis reduceres.

Kreatininclearance (CrCL) ml/min.	Initialdosis mg/dag
30<CrCL<80 ml/min.	5-10 mg
10<CrCL≤30 ml/min.	2,5 mg
CrCL≤10 ml/min.	2,5 mg på dialysedage **

* Se 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen – Hæmodialysepatienter
Enalaprilat er dialyserbart. På dage hvor patienten ikke er i dialyse, bør dosis afpasses blodtryksrespons.

Brug til ældre

Dosis bør afstemmes i forhold til den ældre patients nyrefunktion (se 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen, Nedsat nyrefunktion).

Brug til børn

Der er begrænsede erfaringer fra kliniske studier med brug af < RENITEC > til hypertensive, pædiatriske patienter (se 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen, 5.1 Farmakodynamiske egenskaber og 5.2 Farmakokinetiske egenskaber).

Til patienter som kan sluge tabletter bør dosis tilpasses individuelt i forhold til patientprofil og blodtryksrespons. Anbefalet initialdosis er 2,5 mg til patienter som vejer 20 til <50 kg og 5 mg til patienter som vejer ≥ 50 kg (se 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen). < RENITEC > bør administreres en gang dagligt. Dosis bør justeres under hensyntagen til den enkelte patients behov dog maksimalt 20 mg dagligt til patienter som vejer 20 til <50 kg og 40 mg til patienter som vejer ≥ 50 kg (se 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen).

< RENITEC > anbefales ikke til neonatale og pædiatriske patienter med flomerulær filtreringsrate $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, idet der ikke forefindes data herpå.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed overfor enalapril, nogen af indholdsstofferne samt overfor andre ACE-hæmmere
- Historie med angioødem associeret med tidligere ACE-hæmmerbehandling
- Arvelig eller idiopatisk angioødem
- Andet og tredje trimester af graviditet (se 4.6 Graviditet og amning)

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Symptomatisk hypotension:

Symptomatisk hypotension ses sjældent hos ukomplicerede hypertensive patienter. Blandt hypertensive patienter der behandles med < RENITEC >, forekommer symptomatisk hypotension oftere hvis patienten er volumendepleteret, for eksempel som følge af behandling med diuretika, saltfattig diæt, dialyse, diarré eller opkastninger (se 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion og 4.8 Bivirkninger). Hos patienter med hjertesvigt, med eller uden nyreinsufficiens, er der observeret symptomatisk hypotension. Hypotension forekommer oftest hos patienter med svære grader af hjertesvigt, afspejlende anvendelsen af høje doser loop-diuretika, hyponatriæmi eller nedsat nyrefunktion. Hos disse patienter bør behandling initieres under indlæggelse, og patienterne bør følges nøje, når dosis af < RENITEC > og/eller diuretikum justeres. Lignende forholdsregler bør tages ved behandling af patienter med iskæmisk hjertesygdom eller cerebrovaskulær lidelse, da drastisk blodtryksfald kan afstedkomme myokardieinfarkt eller cerebrovaskulært tilfælde.

Hvis der udvikles hypotension bør patienten placeres i liggende stilling og om nødvendigt tilføres intravenøst fysiologisk saltvand. Forbigående hypotension er ikke kontraindikation for fortsat behandling, som sædvanligvis kan genoptages uden vanskelighed, når blodtrykket er øget efter volumenekspansion.

Hos nogle patienter med hjertesvigt, og med normalt eller lavt blodtryk, kan der under behandling med < RENITEC > opstå yderligere sænkning af det systemiske blodtryk. Denne effekt er forudsigelig og sædvanligvis ikke årsag til afbrydelse af behandlingen. Hvis hypotensionen bliver symptomgivende kan reduktion af dosis og/eller afbrydelse af behandling med diuretika og/eller < RENITEC > være nødvendig.

Aorta- eller mitralklapstenose/hypertrofisk kardiomyopati

Som med alle vasodilatorer, bør ACE-hæmmere gives med forsigtighed til patienter med venstre ventrikelklap- og udløbsobstruktion samt undgås i tilfælde af cardiogent shock og hæmodynamisk signifikant obstruktion.

Nedsat nyrefunktion

I tilfælde af nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <80 ml/min) bør initialdosis af enalapril justeres i overensstemmelse med patientens kreatininclearance (se 4.2 Dosering og indgivelsesmåde) og derefter som en funktion af patientens respons til behandlingen. Rutinemæssig monitorering af kalium og kreatinin bør være normal praksis hos disse patienter.

Der er set nyresvigt i forbindelse med enalaprilbehandling. Dette har hovedsagelig været hos patienter med svær hjerteinsufficiens eller underliggende nyrelidelse, inklusiv nyrearteriestenose. Hvis det erkendes og behandles straks er nyresvigt i forbindelse med enalaprilbehandling sædvanligvis reversibel.

Nogle hypertensive patienter uden allerede eksisterende nyresygdom har udviklet forhøjelser i serumcarbamid og serumkreatinin når enalapril indgives samtidig med et diuretikum. Reduktion af enalapril dosis og/eller seponering af diuretika kan være nødvendig. Denne situation vil forbedre sandsynligheden for underliggende nyrearteriestenose (se 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen, Renovaskulær hypertension).

Renovaskulær hypertension

Der er øget risiko for hypotension og nyreinsufficiens når patienter med uni- eller bilateral nyrearteriestenose behandles med ACE-hæmmere. Akut nyresvigt kan opstå med kun små ændringer i serumkreatinin. Behandling til disse patienter bør initieres under tæt medicinsk monitorering med lave doser, omhyggelig titrering og kontrol af nyrefunktion.

Nyretransplantation

Der foreligger ingen erfaringer med administration af < RENITEC > til nyretransplanterede patienter. Behandling med < RENITEC > anbefales derfor ikke.

Leversvigt

ACE-hæmmere forbindes sjældent med et syndrom, som starter med cholestatisk gulsot og som progrediere over i pludselig leverstenose og (undertiden) død. Mekanismerne af dette syndrom er ikke forstået. Patienter som behandles med ACE-hæmmere og som udvikler gulsot eller markerede forhøjelser i leverenzymmer bør seponere ACE-hæmmerbehandling og modtage passende medicinsk opfølgning.

Neutropeni/agranulocytose

Der er rapporteret neutropeni/agranulocytose, thrombocytopeni og anæmi hos patienter som er i ACE-hæmmerbehandling. Hos patienter med normal nyrefunktion og uden komplicerende faktorer opstår neutropeni sjældent. Enalapril bør bruges med ekstrem forsigtighed til patienter med collagen vaskulær sygdom, immunosuppressivbehandling, behandling med allopurinol eller procainamid eller en kombination af disse komplicerende faktorer, især hvis nedsat nyrefunktion allerede forekommer. Nogle af disse patienter udviklede alvorlige infektioner, som i nogle tilfælde ikke responderede på intensiv antibiotisk behandling. Hvis enalapril anvendes til disse patienter tilrådes periodisk kontrol af hvide blodceller, og patienterne skal vejledes om at rapportere om ethvert tegn på infektion.

Hypersensibilitet/Angioneurotisk ødem

Angioneurotisk ødem omfattende ansigt, ekstremiteter, læber, tunge, glottis og/eller larynx er rapporteret hos patienter behandlet med ACE-hæmmere, inklusiv < RENITEC >. Dette kan forekomme på ethvert tidspunkt under behandlingen. I sådanne tilfælde skal < RENITEC > seponeres øjeblikkeligt og patienten observeres omhyggeligt for at sikre fuldstændig ophør af symptomer, før patienten afsluttes. I de tilfælde hvor hævelsen er begrænset til ansigt og læber, forsvinder hævelsen sædvanligvis uden behandling. Antihistaminer har dog vist sig at være anvendelige til lindring af symptomer.

Angioneurotisk ødem med hævelse af larynx kan være fatalt. Hvis tungen, glottis eller larynx er påvirket med risiko for tillukning af luftvejene skal passende behandling, der kan inkludere subkutan adrenalinopløsning 1:1000 (0,3-0,5 ml) øjeblikkeligt institueres og/eller forholdsregler med henblik på at sikre tilstrækkelig lufttilførsel tages.

Det er rapporteret, at patienter af negroid afstamning i behandling med ACE-hæmmere har højere incidens af angioødem sammenlignet med patienter af anden afstamning.

Patienter med tidligere tilfælde af angioødem uden relation til behandling med ACE-hæmmere, kan have øget risiko for udvikling af angioødem under ACE-hæmmerbehandling (se 4.3 Kontraindikationer).

Anafylaktiske reaktioner under hymenoptera-desensibilisering

I sjældne tilfælde har patienter som fik ACE-hæmmer under desensibilisering med hymenoptera-venom oplevet livstruende anafylaktiske reaktioner. Disse reaktioner kan undgås ved midlertidigt ophør af ACE-hæmmerbehandling forud for hver desensibilisering.

Anafylaktiske reaktioner under LDL-aferease

I sjældne tilfælde har patienter som fik ACE-hæmmer under LDL-aferease med dextransulfat oplevet livstruende anafylaktiske reaktioner. Disse reaktioner kan undgås ved midlertidigt ophør af ACE-hæmmerbehandling forud for hver aferease.

Hæmodialysepatienter

Anafylaktiske reaktioner er rapporteret hos patienter i dialysebehandling med high-flux membraner (AN69®) og samtidig ACE-hæmmerbehandling. Hos disse patienter bør det overvejes at anvende en anden type dialysemembran eller en anden klasse af antihypertensiva.

Diabetespatienter

I patienter behandlet med orale antidiabetika eller insulin skal glykemisk kontrol overvåges grundigt i de første måneder af behandling med ACE-hæmmere. (Se 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion, Antidiabetika).

Hoste

Der er rapporteret hoste ved anvendelse af ACE-hæmmere. Det er karakteristisk for hosten, at den er non-produktiv, vedvarende og forsvinder efter seponering af behandling. ACE-hæmmerinduceret hoste bør betragtes som en del af den differentierede diagnose af hoste.

Operation/anæstesi

Hos patienter der gennemgår større operation eller er i anæstesi med lægemidler, der forårsager hypotension, blokerer enalapril angiotensin II dannelsen sekundært til den kompensatoriske reninfrigørelse. Hvis der opstår hypotension som følge af denne mekanisme kan den korrigeres med væskevolumeneksponation.

Hyperkaliæmi

Der er set forhøjede koncentrationer af serumkalium hos nogle patienter behandlet med ACE-hæmmere, inklusiv enalapril. Patienter med risiko for udvikling af hyperkaliæmi inkluderer patienter med nyreinsufficiens, diabetes mellitus, eller de, som anvender kaliumbesparende diuretika, kaliumsupplement eller salterstatninger som indeholder kalium; eller de patienter som indtager andre lægemidler i forbindelse med forhøjelser i serumkalium (f.eks. heparin). Hvis samtidig brug af ovenstående lægemidler vurderes nødvendig, anbefales regelmæssig kontrol af serumkalium.

Lithium

Kombination af lithium og enalapril anbefales generelt ikke (se 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion).

Laktose

< RENITEC > indeholder mindre end 200 mg laktose pr. tablet.

Pædiatrisk anvendelse

Der er begrænset erfaring med effekt og sikkerhed hos hypertensive børn >6 år, men ingen erfaring med andre indikationer. Der er begrænsede farmakokinetiske data tilgængelige for børn ældre end

2 måneder (se også 4.2 Dosering og indgivelsesmåde, 5.1 Farmakodynamiske egenskaber og 5.2 Farmakokinetiske egenskaber). < RENITEC > anbefales ikke til børn med andre indikationer end hypertension.

< RENITEC > anbefales ikke til nyfødte eller til pædiatriske patienter med glomerulær filtrations-hastighed <30 ml/min/1,73 m², da dette ikke er undersøgt (se 4.2 Dosering og indgivelsesmåde).

Graviditet og amning

Enalapril bør ikke anvendes i graviditetens første trimester. < RENITEC > er kontraindiceret i andet og tredje trimester af graviditeten (se 4.3 Kontraindikationer). Når graviditet erkendes bør enalapril-behandling ophøre hurtigst muligt (se 4.6 Graviditet og amning).

Brug af enalapril anbefales ikke under amning.

Etniske forskelle

Som med andre ACE-hæmmere er enalapril tilsyneladende mindre effektiv til nedsættelse af blodtrykket hos negroide personer end andre personer, muligvis på grund af en højere prævalens af lavreninstatus i den negroide hypertensive befolkning.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Kaliumbesparende diuretika eller kaliumsupplementer

ACE-hæmmere svækker diuretisk induceret kaliumtab. Kaliumbesparende diuretika (f.eks. spironolacton, triamteren eller amilorid), kaliumsupplementer eller kaliumholdige salterstatninger kan føre til signifikante øgninger i serumkalium. Hvis samtidig anvendelse er indikeret på grund af påvist hypokaliæmi er det vigtigt at de anvendes med forsigtighed og med hyppig kontrol af serumkalium (se 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen).

Diuretika (thiazid- eller loop-diuretika)

Tidligere behandling med højdosis diuretika kan resultere i volumendepletering og risiko for hypotension når enalapril behandling initieres (se 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen). De hypotensive effekter kan reduceres ved seponering af diuretika, ved at øge volumen eller saltindtaget eller ved at initiere behandling med en lav dosis enalapril.

Andre antihypertensive lægemidler

Samtidig brug af disse lægemidler kan øge den hypotensive effekt af enalapril. Samtidig brug med nitroglycerin og andre nitrater eller andre vasodilatorer kan nedsætte blodtrykket yderligere.

Lithium

Der er rapporteret reversible forhøjelser i serumlithiumkoncentrationer og toxicitet ved samtidig brug af lithium og ACE-hæmmere. Samtidig brug af thiaziddiuretika og ACE-hæmmer kan yderligere øge lithiumkoncentrationen og forøge risikoen for lithiumtoxicitet. Brug af enalapril sammen med lithium anbefales ikke, men hvis kombinationen er nødvendig bør kontrol af serumlithiumkoncentration udføres (se 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen).

Tricykliske antidepressiva/antipsykotika/anæstetika/narkotika

Samtidig brug af visse anæstesiprodukter, tricykliske antidepressiva og antipsykotika sammen med ACE-hæmmere kan resultere i yderligere reduktion af blodtrykket (se 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen).

Non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAIDs)

Kronisk administration af NSAIDs kan reducere den antihypertensive effekt af ACE-hæmmere.

NSAIDs og ACE-hæmmere giver en yderligere effekt på øgningen af serumkalium og kan resultere i fald i nyrefunktion. Dette er sædvanligvis reversibelt. I sjældne tilfælde opstår akut nyresvigt, specielt hos patienter med kompromitteret nyrefunktion som f.eks. ældre eller dehydrerede patienter.

Sympatomimetika

Sympatomimetika kan reducere ACE-hæmmers antihypertensive effekt.

Antidiabetika

Epidemiologiske studier antyder at samtidig administration af ACE-hæmmere og antidiabetika (insulin, orale hypoglykæmiske midler) kan give en øget blodglucose nedsættende effekt med risiko for hypoglykæmi. Dette fænomen synes mest sandsynligt i de første uger af kombinationsbehandling og hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Alkohol

Alkohol forstærker ACE-hæmmers hypotensive effekt.

Acetylsalicylsyre, thrombolytika og β -blokkere

Enalapril kan uden risiko administreres samtidig med acetylsalicylsyre (i cardiologiske doser), thrombolytika og β -blokkere.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Enalapril bør ikke anvendes i første trimester af graviditeten. Når graviditet planlægges eller bekræftes bør skift til anden behandling initieres strakt. Kontrollerede undersøgelser med ACE-hæmmere er ikke udført med mennesker, men et begrænset antal tilfælde med eksponering i første trimester har ikke vist sig at give misdannelser i overensstemmelse med human føtotoxicitet som beskrevet nedenfor.

Enalapril er kontraindiceret i andet og tredje trimester af graviditeten.

Det er kendt at forlænget eksponering for enalapril i andet og tredje trimester inducerer human fototoxicitet (nedsat nyrefunktion, oligohydrammiose, kranieforbeningsretardering) og neonatal toxicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkaliæmi) (se også 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata).

Har der været eksponering for enalapril i andet og tredje trimester af graviditeten anbefales ultralydsscanning af nyrefunktion og kranium.

Børn, hvis mødre har taget < RENITEC > under graviditeten, bør observeres tæt for hypotension, oliguri og hyperkaliæmi. Enalapril, som passerer placenta, kan fjernes fra det neonatale kredsløb ved peritonealdialyse med nogen klinisk effekt og kan i teorien fjernes ved udskiftningstransfusion.

Amning

Enalapril og enalaprilmaleat udskilles i modermælk, men deres effekt på det ammende barn er ikke påvist. Derfor anbefales brug af enalapril ikke under amning.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Når der føres motorkøretøj eller betjenes maskiner, bør patienten være opmærksom på, at svimmelhed og ørhed kan opstå.

4.8 Bivirkninger

Uønskede virkninger rapporteret for enalapril omfatter:

Hæmatologiske og lymfatiske forstyrrelser:

Mindre hyppige: Anæmi (incl. aplastic og hæmolytisk)

Sjældne: Neutropeni, fald i hæmoglobin, fald i hæmatokrit, thrombocytopeni, agranulocytose, knoglemarvsdepression, pancytopeni, lymfadenopati, autoimmune sygdomme.

Metabolisme og ernæring:

Mindre hyppige: Hypoglykæmi (se 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen, Diabetespatienter)

Nervesystemet og psykiatriske forstyrrelser

Hyppige: Hovedpine, depression

Mindre hyppige: Konfusion, somnolens, søvnløshed, nervøsitet, paræstesier, svimmelhed

Sjældne: Abnorme drømme, søvnforstyrrelser

Øjenforstyrrelser:

Meget hyppige: Sløret syn

Kardiovaskulære:

Meget hyppige: Svimmelhed

Hyppige: Hypotension (inklusive orthostatisk hypotension), synkope, myokardieinfarkt eller cerebrovaskulær tilfælde, muligvis sekundært til ekstrem hypotension i højrisikopatienter (se 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler i forbindelse med brugen), brystmerter, rytmeforstyrrelser, angina pectoris, tachykardi

Mindre hyppige: Orthostatisk hypotension, palpitationer

Sjældne: Raynaud's fænomen

Respiratoriske, thorakiske og mediastinale forstyrrelser:

Meget hyppige: Hoste

Hyppige: Dyspnø

Mindre hyppige: Rhinoré, øm hals og hæshed, bronchospasme/astma

Sjældne: Pulmonære infiltrater, rhinitis, allergisk alveolitis, eosinofilisk pneumoni

Gastrointestinale forstyrrelser

Meget hyppige: Kvalme

Hyppige: Diarré, abdominale smerter, smagsforandringer

Mindre hyppige: Ileus, pancreatitis, opkastning, konstipation, anorexi, epigastriske gener, tør mund, peptisk ulcera

Sjældne: Stomatitis/aphtous ulcera, glossitis

Hepatobiliære forstyrrelser:

Sjældne: Leversvigt, hepatitis - enten hepatocellulær eller cholestatisk, hepatitis inklusiv nekrose, cholestasis (inklusive gulsot)

Hud og hudannex:

Hyppige: Udslæt, hypersensitivitet/angioneurotisk ødem, der er set angioneurotisk ødem i ansigt, ekstremiteter, læber, tunge, glottis og/eller larynx (se 4.4 Særlige advarsler og forholdsregler i forbindelse med brugen)

Mindre hyppige: Diaforese, pruritus, urticaria, alopeci

Sjældne: Erythema multiform, Stevens-Johnson syndrom, exfoliativ dermatitis, toksisk epidermisk nekrolyse, pemphigus, erythroderma

Der er rapporter om et symptomkompleks, som kan indeholde nogle af eller alle følgende symptomer: Feber, serositis, vaskulitis, myalgi/myositis, arthralgi/arthritis, positiv ANA, forhøjet ESR, eosinofili og leukocytose. Udslæt, fotosensitivitet eller andre dermatologiske manifestationer kan forekomme.

Renale og urogenitale forstyrrelser

Mindre hyppige: Renal dysfunktion, nyresvigt, proteinuri

Sjældne: Oliguria

Forstyrrelser i reproduktionssystemet og brysterne

Mindre hyppige: Impotens

Sjældne: Gynektomasti

Generelle forstyrrelser og gener ved administrationsstedet

Meget hyppige: Asteni

Hyppige: Træthed

Mindre hyppige: Muskelkramper, rødmen, tinnitus, ubehag, feber

Undersøgelser:

Hyppige: Hyperkaliæmi, forhøjelser i serumkreatinin

Mindre hyppige: Forhøjelser i serumcarbamid, hyponatræmi

Sjældne: Forhøjede leverenzymtal, forhøjelser i serumbilirubin

4.9 Overdosering

Der er begrænsede data med hensyn til overdosering hos mennesker. De mest fremtrædende symptomer rapporteret til dato er udtalt hypotension indsettende ca. 6 timer efter indtagelse af tabletter samtidig med blokade af renin-angiotensinsystemet og stupor. Symptomer forbundet med overdosis af ACE-hæmmere kan omfatte cirkulatorisk shock, elektrolytforstyrrelser, nyresvigt, hyperventilation, tachykardi, palpitationer, bradykardi, svimmelhed, angst og hoste. Der er rapporteret serumenalaprilatniveauer 100 og 200 gange højere end normalt set efter terapeutiske doser efter indtagelse af henholdsvis 300 mg og 440 mg enalapril.

Anbefalet behandling af overdosering er intravenøs infusion af saltvandsopløsning. Hvis hypotension opstår bør patienten placeres i shockposition. Behandling med angiotensin II infusion og/eller intravenøse catecholaminer kan også overvejes. Hvis indtagelse er sket fornylig bør der tages forholdsregler med henblik på at eliminere enalaprilmaleat (f.eks. opkastning, udpumpning, administration af absorbenter og natriumsulfat). Enalaprilat kan fjernes fra det systemiske kredsløb ved hæmodialyse (se 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen af Hæmodialysepatienter). Pacemakerterapi er indikeret til terapieresistent bradykardi. Vitale tegn, serumelektrolytter og kreatininkoncentrationer bør kontrolleres fortløbende.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Angiotensin konverteringshæmmere. ATC-kode: C09A A02

< RENITEC > (enalaprilmaleat) er maleatsaltet af enalapril, et derivat af to aminosyrer, L-alanine og L-proline. Angiotensinkonverterende enzymer (ACE) er en peptidyldipeptidase som katalyserer konverteringen af angiotensin I til pressorsubstansen angiotensin II. Efter absorption hydrolyseres enalapril til enalaprilat som hæmmer ACE. Hæmning af ACE resulterer i nedsat plasmaangiotensin II, som medfører øget plasmareninaktivitet (pga. fjernelse af negativ feedback fra reninfrigørelse) og nedsat aldosteronsekretion.

ACE er identisk med kinase II. Dermed blokerer < RENITEC > nedbrydning af bradykinin, et potent vasodepressorpeptid. Betydningen af dette for den terapeutiske virkning er imidlertid endnu ikke belyst.

Selvom < RENITEC >'s blodtryksænkende mekanisme menes primært at være suppression af renin-angiotensin-aldosteronsystemet, virker < RENITEC > også antihypertensivt hos patienter med lavreninhypertension.

Administration af < RENITEC > til patienter med hypertension reducerer både liggende og stående blodtryk uden at øge hjertefrekvensen signifikant.

Symptomatisk hypotension forekommer sjældent ved stillingsskift. Hos visse patienter kan det tage adskillige ugers behandling at opnå optimalt blodtryk. Pludselig seponering af < RENITEC > er ikke associeret med en hurtig stigning i blodtrykket.

Effektiv inhibering af ACE-aktiviteten indtræder typisk 2-4 timer efter oral administration af enkelt dosis enalapril. Begyndende reduktion i blodtryk ses sædvanligvis efter 1 time med maksimal reduktion 4-6 timer efter administration. Varigheden af effekten er dosisrelateret. Ved anbefalede doser bibeholdes den antihypertensive og hæmodynamiske effekt i mindst 24 timer.

I hæmodynamiske undersøgelser med patienter med essentiel hypertension er sænkning af blodtrykket associeret med reduktion af den perifere arteriemodstand og en stigning i det kardielle output samt lille eller ingen ændring i hjertefrekvens. Efter indtagelse af < RENITEC > sås der øgning i renal blodgennemstrømning, og den glomerulære filtrationsrate forblev uændret. Der sås ingen tegn på natrium- eller væskeretention. Hos patienter med forudgående lav filtrationshastighed blev denne typisk øget.

I kliniske undersøgelser af kortere varighed med diabetikere og ikke-diabetikere med nyresygdom sås fald i albuminuri, urinudskillelse af IgG og totalprotein i urinen efter administration af enalapril.

Ved samtidig administration med thiaziddiuretika er effekten af < RENITEC > som minimum additiv. < RENITEC > kan reducere eller forebygge udvikling af thiazidinduceret hypokaliæmi.

Hos patienter med hjertesvigt i behandling med digitalis og diuretika, er < RENITEC > (oralt eller IV) associeret med reduktion af den perifere modstand og blodtryk. Minutvolumen blev øget mens hjertefrekvensen faldt (sædvanligvis forhøjet hos patienter med hjertesvigt). Lungekapillærtrykket blev også reduceret. Tolerancen over for motion og sværhedsgraden af hjertesvigt, målt efter kriterier fastsat af New York Heart Association, forbedredes. Disse virkninger blev bevaret ved kronisk behandling.

Hos patienter med mildt til moderat hjertesvigt forsinkede enalapril den progressive hjerteudvidelse/forstørrelse og hjertesvigt. Dette blev målt som reduceret volumen af venstre ventrikel, diastolisk og systolisk volumen og forbedret uddrivningsfraktion.

En randomiseret, dobbeltblind, placebokontrolleret multicenterundersøgelse (SOLVD forebyggelse undersøgelse) undersøgte en population med asymptomatisk venstre ventrikel dysfunktion (LVEF <35%). 4228 patienter randomiseredes til at få enten placebo (n=2117) eller enalapril (n=2111). I placebogruppen fik 818 patienter hjertesvigt eller døde (38,6%) i sammenligning med 630 i enalaprilgruppen (29,8%) (risikoreduktion: 29%; 95% CI; 21-36%; p<0,001). 518 patienter i placebogruppen (24,5%) og 434 i enalaprilgruppen (20,6%) døde eller blev indlagt på grund af ny eller forværret hjertesvigt (risikoreduktion 20%; 95% CI; 9-30%; p<0,001).

En randomiseret, dobbeltblind, placebokontrolleret multicenterundersøgelse (SOLVD behandlingsundersøgelse) undersøgte en population med symptomatisk kongestiv hjertesvigt grundet systolisk dysfunktion (uddrivningsfraktion <35%). 2569 patienter, som fik konventionel behandling for hjertesvigt, randomiseredes til at modtage enten placebo (n=1284) eller enalapril (n=1285). Der var 510 dødsfald i placebogruppen (39,7%) sammenlignet med 452 i enalaprilgruppen (35,2%) (reduktion i risiko, 16%; 95% CI, 5-26%; p=0,0036). Der var 461 kardiovaskulære dødsfald i placebogruppen sammenlignet med 399 i enalaprilgruppen (risikoreduktion 18%, 95% CI, 6-28%, p<0,002), hovedsagelig grundet fald i dødsfald på grund af progressiv hjertesvigt (251 i placebogruppen sammenlignet med 209 i enalaprilgruppen, risikoreduktion 22%, 95% CI, 6-35%). Færre patienter døde eller blev indlagt for forværret hjertesvigt (736 i placebogruppen og 613 i enalaprilgruppen; risikoreduktion 26%; 95% CI, 18-34%; p<0,001). Generelt i SOLVD undersøgelsen hos patienter med venstre ventrikel dysfunktion reducerede < RENITEC > risikoen for myocardiinfarkt med 23% (95% CI, 11-34%; p<0,001) og reducerede risikoen for indlæggelse på grund af ustabil angina pectoris med 20% (95% CI, 9-29%; p<0,001).

Der er begrænsede erfaringer med anvendelse til hypertensive pædiatriske patienter >6 år. I en klinisk undersøgelse med 110 hypertensive pædiatriske patienter i alderen 6-16 år med en legemsvægt ≥ 20 kg og en glomerulær filtrationsrate >30 ml/min/1,73 m², fik patienter som vejede <50 kg enten 0,625 mg, 2,5 mg eller 20 mg enalapril dagligt, og patienter som vejede >50 kg fik enten 1,25 mg, 5 mg eller 40 mg enalapril dagligt. Enalapriladministration én gang daglig nedsatte dosisafhængigt trough-blodtryk. Den dosisafhængige antihypertensive effekt af enalapril var konstant i alle undergrupper (alder, Tanner

niveau, køn, race). De lavest undersøgte doser, 0,625 mg og 1,25 mg, svarende til gennemsnitlig 0,02 mg/kg én gang daglig, syntes imidlertid ikke at vise konstant antihypertensiv effekt. Maximal undersøgt dosis var 0,58 mg/kg (op til 40 mg) én gang daglig. Bivirkningsprofilen for pædiatriske patienter er ikke forskellig fra den, som ses hos voksne patienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Oralt doseret enalapril absorberes hurtigt og maksimale serumkoncentrationer af enalapril opnås i løbet af 1 time. Baseret på fund i urin er mængden af absorberet enalapril ca. 60%. Absorption af oral < RENITEC > påvirkes ikke af tilstedeværelsen af føde i mave-tarmkanalen.

Efter absorption hydrolyseres oralt indgivet enalapril hurtigt og i stort omfang til enalaprilat, en potent ACE-hæmmer. Peak serumkoncentrationer af enalaprilat opnås ca. 4 timer efter oral dosis af enalapril. Den effektive halveringstid for akkumulering af enalaprilat efter gentagne orale doser enalapril er 11 timer. Hos patienter med normal nyrefunktion opnås steady-state serumkoncentrationer af enalaprilat efter 4 dages behandling.

Omfattende de koncentrationer som er terapeutisk relevante, overskrider bindingen af enalaprilat til humane plasmaproteiner ikke 60%.

Ud over omdannelse til enalaprilat er der ingen tegn på signifikant metabolisme af enalapril.

Udskillelse af enalaprilat er primært renal. De primære komponenter i urinen er enalaprilat, dette gælder ca. 40% af dosis og intakt enalapril (ca. 20%).

Nyresvigt

Eksposering for enalapril og enalaprilat øges for patienter med nyresvigt. Hos patienter med mild til moderat nyreinsufficiens (kreatininclearance 40-60 mg/min) var steady state AUC for enalaprilat ca. to gange højere end hos patienter med normal nyrefunktion efter administration af 5 mg én gang daglig. Hos patienter med alvorlig nyresvigt (kreatininclearance ≤ 30 mg/ml), øgedes AUC ca. 8 gange. Med denne grad af nyreinsufficiens og efter flere doser af enalaprilmaleat forlænges den effektive halveringstid for enalaprilat og tiden til steady state forsinkes (se 4.2 Dosering og indgivelsesmåde.) Enalapril kan fjernes fra det systemiske kredsløb ved hæmodialyse. Dialyseclearance er 62 ml/min.

Børn og unge

En flerdosis, farmakokinetisk undersøgelse udførtes blandt 40 hypertensive mandlige og kvindelige pædiatriske patienter i alderen 2 måneder til ≤ 16 år efter daglig oral administration af 0,07-0,14 mg/kg enalaprilmaleat. Der var ingen væsentlige forskelle i farmakokinetik for enalaprilat i børn sammenlignet med historiske data hos voksne. Data indikerer et øgning i AUC (normaliseret til dosis pr. legemsvægt) ved stigende alder; en øgning i AUC observeredes imidlertid ikke, når data normaliseres pr. legemsoverfladeareal. Ved steady state var den gennemsnitlige halveringstid for akkumulation af enalaprilat 14 timer.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ikke nogen speciel risiko for mennesker baseret på konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, gentagen dosistoxicitet, genotoxicitet og carcinogen potentiale. Reproduktive toxicitetsundersøgelser viser, at enalapril ikke har effekt på fertilitet og reproduktion hos rotter og er ikke teratogent. I en undersøgelse hvor hunrotter doseredes før parring og drægtighed var der en øget dødelighed for ungerne i dieperioden. Det er vist at det aktive stof passerer moderkagen og udskilles i mælk. ACE-hæmmere, som en klasse, er påvist at være føtotoxisk (giver skader og/eller er dødelig for fosteret) når det indgives i andet eller tredje trimester.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

[Tekst implementeres nationalt]

6.2 Uforligeligheder

[Tekst implementeres nationalt]

6.3 Opbevaringstid

[Tekst implementeres nationalt]

6.4 Særlige opbevaringsforhold

[Tekst implementeres nationalt]

6.5 Emballage (art og indhold)

[Tekst implementeres nationalt]

6.6 Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering

[Tekst implementeres nationalt]

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se annex I - Tekst implementeres nationalt]

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN